

nº actual	nºs anteriores	información	organigrama	suscripción	patrocinadores
normas	cartas	consultas	foros	enlaces	inicio

## contenido

### artículo original

Alfonso Carvajal y Dolores Montero detallan las características de una importante herramienta para la farmacovigilancia y para el registro de medicamentos: [MedDRA: una terminología para la armonización en materia de medicamentos](#).

### revisiones bibliográficas

Resúmenes de artículos recientes sobre la [metodología](#), la [bioética](#) y la [bioestadística](#) del ensayo clínico. Esta sección está a cargo de Inma Fuentes y de Roser Llop.

### legislación y normativas

María Jesús Fernández Cortizo comenta la [Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica](#).

### noticias

El [Decreto de Farmacovigilancia del País Vasco](#) fue promulgado el 15 de octubre de 2002. La [Fundació Víctor Grífols i Lucas](#) anuncia un premio de investigación en bioética y tres becas para estudios en la misma materia.

### próximo número

nº 11 – 13 de enero de 2003

## artículo original

## MedDRA: una terminología para la armonización en materia de medicamentos

La necesidad en materia de regulación de medicamentos de una terminología única que satisfaga los requerimientos, tanto del registro como de las posteriores tareas de farmacovigilancia, ha sido una constante desde hace tiempo: esto debido fundamentalmente a las limitaciones de tener que usar distintas terminologías para transmitir datos entre países o entidades. El llamado diccionario MedDRA, acrónimo de *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, pretende dar respuesta a esa necesidad.

Los términos incluidos en MedDRA se refieren a enfermedades, diagnósticos de enfermedades y reacciones adversas, signos, síntomas, pruebas de laboratorio y su resultado cualitativo, procedimientos médicos y quirúrgicos e historia clínica, social y familiar. No incluye nombres de fármacos ni resultados cuantitativos de pruebas. Una de las características más destacadas de esta terminología es su exhaustividad; MedDRA incluye términos que provienen de los diccionarios COSTART (*Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms - Preferred Terms and Glossary Terms, 5ª edición*), WHO-ART (*WHO Adverse Drug Reaction Terminology*) y la adaptación japonesa (J-ART, 1996), HARTS (*Hoechst Adverse Reaction Terminology 2.2*) y una gran parte de los términos que integran la Clasificación Internacional de Enfermedades ICD9 y ICD9-MC y la adaptación japonesa del ICD9 (MEDIS). Esto facilita la migración de datos al incorporar MedDRA en los sistemas de información ya existentes. Por otra parte, el carácter exhaustivo y su flexibilidad exigen un soporte informático por lo que este diccionario carece de versión impresa.

La gestación de esta terminología ha sido larga y se remonta al año 1989 en el que la Medicines Control Agency (MCA), la agencia reguladora británica, se planteó la necesidad de una nueva terminología para una nueva base de datos que entraba en funcionamiento (ADROIT). Más tarde, en 1993, se establece un grupo de trabajo con representantes de la industria farmacéutica y de algunas agencias reguladoras de la Unión Europea que valora la viabilidad de la terminología adoptada por la MCA. Este grupo revisa esta terminología que pasa a llamarse MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Affairs*). Un año más tarde, en 1994, la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) adopta este diccionario como base de la nueva terminología estándar para la regulación de medicamentos y se publica la primera versión. En julio de 1997 se finalizó el proceso de armonización y un año más tarde se estableció el procedimiento de mantenimiento de dicha terminología a través de una organización que diera servicio de apoyo y mantenimiento (MSSO, *Maintenance Support and Services Organisation*). Dicha MSSO se encarga de la distribución de MedDRA (con

este nuevo nombre) y de su mantenimiento. Actualmente se realiza una actualización semestral y todos los subscriptores pueden proponer los cambios que consideren necesarios, a través de unos procedimientos establecidos. MedDRA, en consecuencia es la terminología médica adoptada por las autoridades reguladoras de Europa, Estados Unidos, Japón y Canadá para su uso en todas las actividades, prioritariamente para aquellas que conlleven un intenso intercambio de información, como es el caso de la farmacovigilancia; en la Unión Europea será obligatorio su uso a partir de enero de 2003. MedDRA por tanto se define como una terminología médica, internacionalmente aceptada y clínicamente validada con versiones en distintas lenguas, para uso en todos los procedimientos de regulación de medicamentos, tanto para la entrada de datos como para su recuperación, evaluación y presentación.

Las utilidades concretas de MedDRA abarcan todas las tareas relacionadas con la regulación de medicamentos en las que deban utilizarse términos médicos entre las que cabe citar el registro de reacciones adversas y de la historia clínica en el contexto de los ensayos clínicos; la información sobre las especialidades farmacéuticas —fichas técnicas, documentación para las solicitudes de autorización— y la elaboración de informes periódicos de seguridad una vez autorizados los medicamentos.

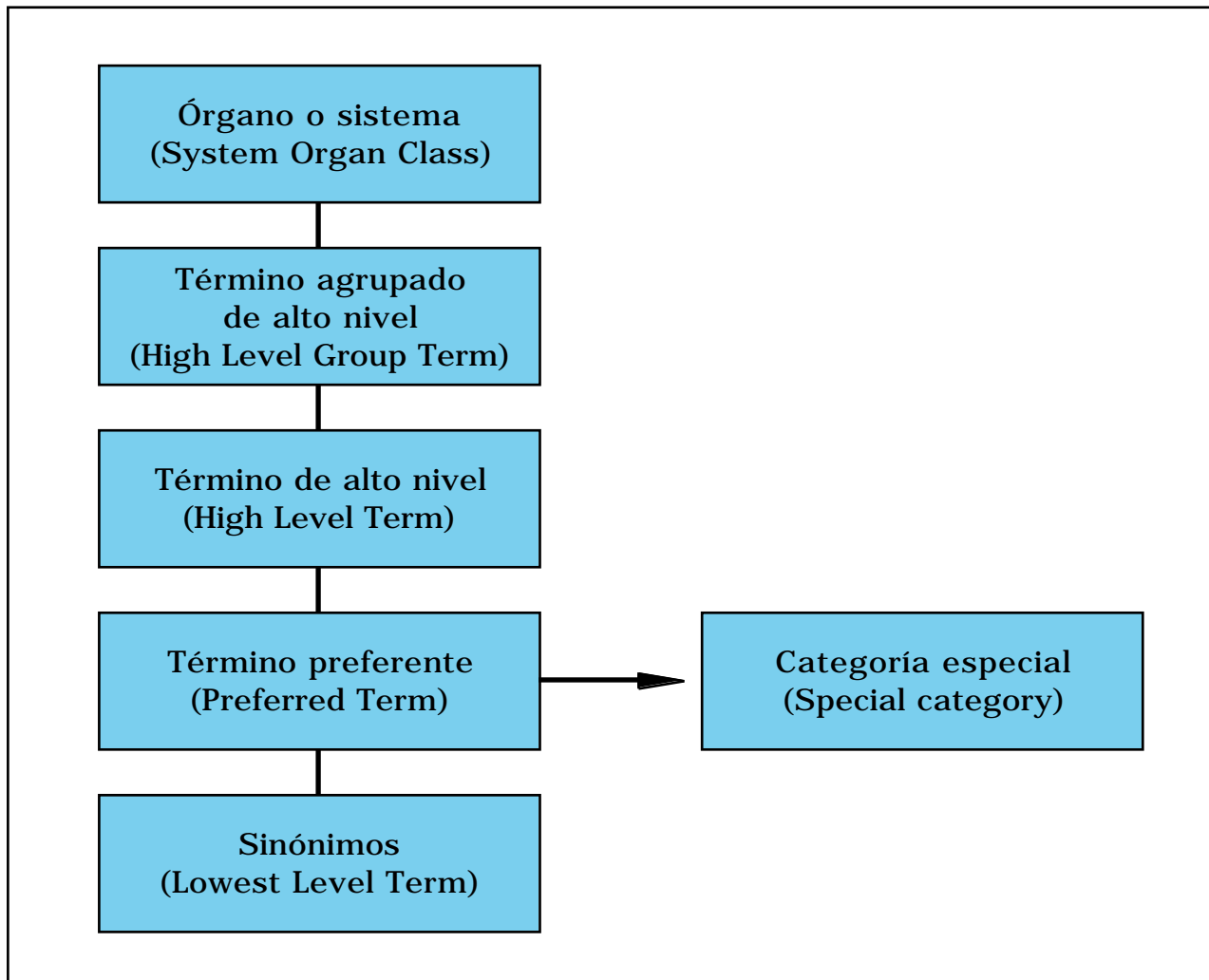
### **Estructura de MedDRA**

---

La estructura de MedDRA es jerárquica, de tal forma que existe un gran número de términos de bajo nivel, que son remitidos a términos de más alto nivel hasta alcanzar el órgano o sistema correspondiente. Un mismo término puede ser remitido a uno o a varios órganos correspondientes lo que representa una de las características más notables de este diccionario, su condición «multiaxial». Esta relación multiaxial de términos está predefinida en la terminología y no es modificable por el usuario, garantizándose así una recuperación de datos consistente. La estructura jerárquica consta de cinco niveles, en la base estarían los términos de bajo nivel, le seguirían los términos preferentes, los términos de alto nivel, los términos agrupados de alto nivel y por último el órgano(s) o sistema(s) correspondiente(s) (figura 1). En total, la versión 5.0 de MedDRA de mayo de 2002 consta de 57.679 términos; esto permite una gran sensibilidad a la hora de recoger la información y, en la medida que la estructura jerárquica esté bien establecida, va a procurar una gran especificidad.

Además de estas relaciones jerárquicas, las relaciones entre los términos pueden ser de equivalencia y asociativas. Entre las primeras se encuentran los llamados sinónimos o términos que pueden considerarse equivalentes incluidos como términos de más bajo nivel; estos términos equivalentes se agrupan dentro de un mismo término preferente que representa un único concepto médico. En lo que respecta a las relaciones asociativas, existe una categoría de búsquedas especiales (*Special Search Category*) que permite agrupar términos que no son equivalentes ni tienen relaciones jerárquicas, pero que pueden ser parte de un mismo cuadro clínico y que es de gran utilidad para el planteamiento de problemas clínicos e incluso de estudios y para la generación de señales en farmacovigilancia. Así por

ejemplo podríamos recuperar todos los términos que se relacionan con lesión gastrointestinal o todos los términos que se relacionan con un cuadro hemorrágico.



**Figura 1. Estructura jerarquizada de MedDRA**

### **MedDRA. Una única terminología para uso internacional**

Una terminología aceptada internacionalmente implica el que pueda utilizarse en diferentes idiomas y así permitir, por ejemplo, que información sobre sospechas de reacciones adversas registradas en castellano pueda enviarse a la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA), que recibirá automáticamente todos los términos médicos en inglés, ya que a través de un código numérico interno se relacionan los términos de MedDRA en los diferentes idiomas. Esto exige una traducción y validación cuidadosas del diccionario.

La traducción de MedDRA al castellano y su validación ha sido realizada en el Instituto de Farmacoepidemiología de la Universidad de Valladolid gracias a un convenio con la Agencia Española del Medicamento. En primer lugar se abordó la traducción de los términos preferentes y posteriormente se realizó el resto de la tarea. Puesto que del enfoque de la traducción dependía el que el diccionario siguiera manteniendo sus características de

especificidad y sensibilidad, se ha puesto un gran empeño en esta tarea, definiéndose unos criterios generales para la traducción y unos criterios específicos que afectan a una gran cantidad de términos y que han sido explicitados en cada ocasión; por lo tanto se dispone no sólo de la traducción sino en muchas ocasiones, que sin duda incluyen los términos más controvertidos, de los criterios empleados para la elección de una traducción particular. Se adoptó el lenguaje natural que lleva a traducir, por ejemplo, «*abdominal, pain*» no como «abdominal, dolor» sino como «dolor abdominal»; «*necrosis, pressure*» como «necrosis por presión»; «*automatism, command*» como «automatismo ante una orden». Se ha tratado de mantener un equilibrio entre el uso habitual, consuetudinario, de los términos y su corrección gramatical; a este respecto aunque incorrecto en la actualidad, se ha mantenido el término «malabsorción». Por último, se ha procurado conservar la mayor sensibilidad: cuando aparecían en inglés términos como *hives*, *welts* o *wheals* que remiten todos a urticaria se han buscado términos en castellano que recogieran igualmente la variedad de denominaciones manteniendo el mismo sentido, de tal modo que esos términos se tradujeron por «urticaria», «habones» y «ronchas», respectivamente. En otras ocasiones la variedad no pudo mantenerse: en inglés, por ejemplo se utilizan habitualmente dos términos *paralysis* y *palsy* con el mismo significado de parálisis; aunque para *palsy* existe un término castellano, «perlesía», este resulta arcaizante y no se ha utilizado. Para la traducción y la validación se tuvieron en cuenta las siguientes referencias: Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS (CIE-9-MC/ICD-9-CM); DSM-IV versión en CD-ROM; Manual Merck 10ª ed. en CD-ROM; Medicina Interna (Farreras y Rozman); Principios de Medicina Interna, Harrison (ediciones inglesa y española); diferentes textos de especialidades médicas; recopilación de los artículos aparecidos en Medicina Clínica sobre la utilización y la traducción del inglés médico; Stedman, Diccionario médico (versiones en inglés y en español); DRAE (XXI y XXII ediciones); Diccionario Collins de inglés-español; Webster's Encyclopedic Unabridged Dictionary of the English Language; Internet (Medline; buscadores Google, Altavista,...) y numerosos profesionales sanitarios consultados.

## Referencias

---

1. Wood KL. The Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs (MedDRA) Project. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1994; 3: 7-13.
2. Venulet J, Bankowski Z. Harmonising adverse drug reaction terminology. The role of the Council for International Organizations of Medical Sciences. *Drug Safety* 1998; 19: 165-72.
3. Brown EG, Wood L, Wood S. The Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). *Drug Safety* 1999; 20 (2): 109-17.
4. [www.meddrasso.com](http://www.meddrasso.com)

---

**Alfonso Carvajal<sup>(1)</sup>, Dolores Montero<sup>(2)</sup>.** (1) *Instituto de Farmacoepidemiología, Universidad de Valladolid.* (2) *Agencia Española del Medicamento*

[carvajal@ife.uva.es](mailto:carvajal@ife.uva.es)  
[dmontero@agemed.es](mailto:dmontero@agemed.es)

**revisiones bibliográficas****metodología**

- Buring JE. Special issues related to randomized trials of primary prevention. *Epidemiol Rev* 2002; 24:67-71.

«El ensayo clínico aleatorizado es la estrategia óptima en la cual basar el juicio de seguridad y eficacia de una medida preventiva de efecto pequeño a moderado. Aunque el diseño de todos los ensayos clínicos randomizados involucra cuidadosas consideraciones (tales como tamaño adecuado de la muestra, suficiente duración del tratamiento y seguimiento, maximización del cumplimiento y eficiencia del diseño), estos aspectos llegan a ser incluso más cruciales en los ensayos de prevención con intención de detectar efectos de pequeños a moderados, donde el último objetivo es proveer tanto un resultado positivo definitivo sobre el cual se pueda basar la práctica clínica y política pública, como un resultado informativo nulo, que puede entonces con seguridad permitir recanalizar los recursos a otras áreas de investigación prometedora.»

- Hlatky MA. Economic endpoints in clinical trials. *Epidemiol Rev* 2002; 24: 80-4.

«El desarrollo de nuevas y efectivas terapias médicas es una de las principales razones por las que el coste en cuidados de salud continúa incrementándose. Esto ha llevado a los políticos a cuestionar si todos los nuevos tratamientos merecen la pena, especialmente los caros. Como resultado, los datos acerca de las consecuencias económicas de las nuevas terapias son con frecuencia recogidos en los ensayos clínicos, de este modo el coste-efectividad puede ser valorado al mismo tiempo que la eficacia clínica». Esta nueva tendencia en ensayos clínicos ha estimulado un trabajo metodológico en esta línea. El autor revisa métodos de recogida de datos económicos en ensayos clínicos y expone aspectos particulares del análisis de estos datos, y de la realización de análisis coste-efectividad.

- Cuenca Boy R, Maciá Martínez MA, López Reneo R. Calidad de las publicaciones de ensayos clínicos en revistas españolas durante 1998. *Aten Farmacéutica* 2002; 4:249-54.

Se trata de un original que pretende evaluar la calidad de los ensayos clínicos publicados en 16 revistas españolas durante 1998. Los autores estudian aspectos que determinan la credibilidad en los 24 ensayos publicados. Los resultados mostraron, entre otros aspectos, que la asignación de los pacientes a los grupos es ciega en un 17% y consta

el método en un 50%; el tamaño muestral se calcula en un 20,8% de los casos; la variable principal consta en un 83,3%; se describen adecuadamente las pérdidas en casi un 43% de los casos, y consta un análisis por intención de tratar en el 9,5% de los estudios. CONCLUSIONES: Según los autores, los defectos hallados dificultan la aceptación de los resultados de muchos de los ensayos estudiados. Sería útil que las revistas biomédicas se adhiriesen a las recomendaciones existentes para la publicación de ensayos clínicos.

## bioética

---

- Rao JN, Sant Cassia LJ. Ethics of undisclosed payments to doctors recruiting patients in clinical trials. *BMJ* 2002; 325:36-7.

Artículo de opinión sobre la ética de la falta de revelación a los pacientes del pago que reciben los médicos por haberlos incluido en un ensayo clínico. «(1) Los médicos son, con frecuencia, pagados por reclutar pacientes en ensayos clínicos patrocinados por compañías farmacéuticas. (2) Actualmente, estos pagos no son revelados, como parte del proceso de obtención del consentimiento, a los pacientes potenciales de ser incluidos en un ensayo. (3) Los pacientes creen que estos pagos no son correctos y que ellos tienen el derecho a ser informados sobre ello. (4) Semejante “no-revelación” es potencialmente no ética y perjudica los esfuerzos para involucrar pacientes en ensayos clínicos.»

- Pulido Mestre M. La relevancia de las publicaciones de trabajos de investigación con «resultados negativos». *Rev Clin Esp* 2002; 202:575-6.

A partir de la publicación de estudios con resultados negativos, el autor plantea la reflexión del sesgo de publicación y de otros factores que pueden influir en el envío, aceptación y difusión selectiva de los resultados de estudios clínicos y proyectos de investigación. Diferentes estudios de cohortes han puesto de manifiesto una asociación significativa entre hallazgos positivos y publicación. Y en estudios patrocinados por la industria farmacéutica se han descrito observaciones similares, además de una menor tendencia a referir efectos adversos en estudios publicados frente a los no publicados.

## bioestadística

---

- Bayarri MJ, Cobo E. Una oportunidad para Bayes. *Med Clin (Barc)* 2002; 119:252-3.

Defensa de los autores para la utilización de dos procedimientos alternativos a la prueba de significación estadística en la formalización del conocimiento científico: el intervalo de confianza y el teorema de Bayes.

- Álamo Santana F, Vázquez Polo F, Rodríguez Pérez JC. Herramientas para la investigación biomédica: la perspectiva bayesiana (I). *Med Clin (Barc)* 2002; 119:265-8.

«El presente artículo pretende ilustrar de manera introductoria las enormes posibilidades que el análisis bayesiano puede aportar a la investigación biomédica. En el se presenta la versión discreta y original del teorema de Bayes y su utilización en pruebas clínicas». «La estadística bayesiana se presenta como una alternativa a la inferencia frecuentista, con la ventaja de incorporar la información "a priori" y una interpretación más intuitiva de la probabilidad.»

- Álamo Santana F, Vázquez Polo F, Rodríguez Pérez JC. Herramientas para la investigación biomédica: la perspectiva bayesiana (y II). *Med Clin (Barc)* 2002; 119:269-72.

«En este artículo se presenta la versión continua del teorema de Bayes, aplicándolo a la inferencia de una proporción». Se toma como ejemplo el estudio WOSCOPS (ensayo clínico que evaluó el efecto de la pravastatina en la reducción de la morbilidad y mortalidad por cardiopatía isquémica en varones con hipercolesterolemia moderada).

---

**Inma Fuentes, Roser Llop.** *Fundació Institut Català de Farmacologia. Barcelona*

**legislación y normativas****Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica**

La Ley arriba mencionada (BOE núm. 274, de 15 de noviembre de 2002, páginas 40126-40132) pretende completar las previsiones que la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad enunciaba en relación con el derecho a la información y al respeto a la autonomía del paciente.

En el campo de la biomedicina el respeto a la autonomía tiene su expresión más palpable en la obtención del consentimiento informado, que la Ley define en su artículo 3 como «la conformidad libre, voluntaria y consciente de un paciente, manifestada en el pleno uso de sus facultades después de recibir la información adecuada, para que tenga lugar una actuación que afecta a su salud».

En relación con la obtención del consentimiento informado en investigación clínica, y más concretamente en ensayos clínicos con medicamentos, el marco de referencia lo constituye el artículo 10 de la Ley General de Sanidad y el artículo 60 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. Así mismo, el Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos, dedica su artículo 12 al consentimiento informado, señalando aquellas situaciones en las que por la naturaleza urgente de la intervención o bien porque se trata de menores de edad o incapaces no se puede recabar de forma previa el consentimiento informado o éste se debe obtener del representante legal. Estas situaciones se abordan también en el artículo 9 de la Ley 41/2002, que se constituye en un nuevo marco de referencia al derogar las previsiones contempladas en los apartados 5, 6, 8, 9 y 11 del artículo 10 de la Ley General de Sanidad. Es de esperar que este hecho tenga repercusión en el acto legislativo en virtud del cual se trasponga la Directiva 2001/20/CE al ordenamiento jurídico nacional.

---

**María Jesús Fernández Cortizo.** *Agencia Española del Medicamento*

## **Euskadi: decreto de farmacovigilancia**

El DECRETO 239/2002, de 15 de octubre, por el que se regula el sistema de farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco fue promulgado en Vitoria-Gasteiz, el 15 de octubre de 2002. Pulsar [aquí](#) para acceder al texto completo.

Noticia comunicada por **Santiago Ferro**, Lácer, S.A. Barcelona.

## **Premios y becas de investigación sobre bioética**

La Fundació Víctor Grífols i Lucas hace pública su quinta convocatoria de un premio de investigación sobre bioética dotado con 6.000 euros, y de tres becas para llevar a cabo tres proyectos de investigación sobre bioética dotadas de 3.900 euros cada una. La convocatoria permanecerá abierta a la recepción de trabajos hasta el 31 de mayo de 2003 y las bases completas de las mismas junto con el detalle de la documentación a presentar se puede consultar en: <http://www.grifols.com/fundacio/interior/BecasyPremios/becas.htm>

Más información en [fundacio.grifols@grifols.com](mailto:fundacio.grifols@grifols.com) o en el teléfono 935 71 0410.

**próximo número**

**nº 11**

13 de enero de 2003

Comités éticos locales versus comités éticos regionales.  
¿Dictamen único?

---

Cristina Viayna, Ramón López. *Departamento Médico. Laboratorios SALVAT, S.A. Barcelona*